

Murrosiän ajoittuminen Klinefelterin oireyhtymässä

Mila Tanner

Lääketieteen kandidaatti (014714337)

Lasten ja nuorten toimiala, HUS

Helsinki 20.1.2020

Syventävä tutkielma

mila.tanner@helsinki.fi

Ohjaaja: prof. Taneli Raivio

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET – UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta/Osasto Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos Fysiologian laitos
Tekijä Mila Tanner		
Työn nimi Murrosiän ajoittuminen Klinefelterin oireyhtymässä		
Oppiaine Lääketiede		
Työn laji Syventävä tutkielma	Aika 01/2020	Sivumäärä 33
<p>Tiivistelmä</p> <p>Klinefelterin oireyhtymä (KS) on yleisin sukupuolikromosomipoikkeavuus, jossa pojalla on yksi tai useampi ylimääräinen X-sukupuolikromosomi perinteisten X- ja Y-sukupuolikromosomien lisäksi. Mosaiikkimuotoisessa oireyhtymässä osassa soluista on ylimääräinen X-kromosomi ja osassa normaali määrä sukupuolikromosomeja. Klinefelterin oireyhtymä saattaa tulla esiin murrosiässä pienen kiveskoon, rintarauhasen liikakasvun tai erilaisten oppimisvaikeuksien kautta. Aikuisuudessa KS-miehillä esiintyy usein androgeenivajavuutta.</p> <p>KS-poikien murrosiän ajoittumisesta saatava tieto on ristiriitaista. Eurooppalaisen käsityksen mukaan KS-poikien murrosiän ajoittuminen on normaali, kun taas joidenkin Pohjois-Amerikkalaisten tutkimusten mukaan se on viivästynyt. Tavoitteenani oli selvittää klassisen Klinefelterin oireyhtymän XXY-karyotyypin omaavien poikien murrosiän ajoittumista.</p> <p>Keräsin anonymisoidut potilastiedot KS-poikien murrosiän etenemisestä HUS Lasten ja nuorten toimialta Klinefelter-diagnoosihaualla vuosilta 2004–2018. Kasvutietojen pohjalta selvitin KS-poikien kasvupyrähdyksen ajoittumista sekä kasvunopeutta kasvupyrähdyksessä. Tämän lisäksi kirjasin ylös tiedot Tannerin P- ja G-puberteettiasteiden ajoittumisesta sekä kivesten mitoista murrosiässä. Analyysiin hyväksyttiin havainnot ennen testosteronikorvaushoitojen aloittamista. Vertailuaineistona käytin toisaalta Pekka Ojajärven väitöskirjaa Suomalaisen lapsen murrosikä. Toisaalta asetin havainnot P- ja G-asteiden ajoittumisesta äskettäin julkaistuun tanskalaiseen puberteettinomogrammiin.</p> <p>KS-poikien kasvupyrähdyksen ajoittuminen sekä kasvunopeus kasvupyrähdyksessä eivät poikenneet merkitsevästi suomalaisen vertailuaineiston tuloksista. Myös puberteettinomogrammilla P- ja G-asteiden ajoittuminen oli normaalin rajoissa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että KS-poikien murrosiän ajoittuminen ja tempo ovat normaalit.</p>		
Avainsanat Klinefelterin oireyhtymä, murrosikä		
Säilytyspaikka Helsingin yliopiston kirjasto – Helda / E-thesis (opinnäytteet), <i>ethesis.helsinki.fi</i>		

Sisällysluettelo

1 Johdanto	1
2 Kirjallisuuskatsaus	3
2.1 Klinefelterin oireyhtymä	3
2.1.1 Tausta	3
2.1.2 Lapsuus	4
2.1.3 Murrosikä.....	5
2.1.4 Aikuisuus	6
2.1.5 Hormonitoiminta ja kivesten histologia	8
2.1.6 Testosteronikorvaushoito.....	9
2.2 Puberteetti.....	10
2.2.1 Hormonitoiminta	10
2.2.2 Viivästynyt puberteetti	11
3 Aineisto ja menetelmät.....	14
4 Tulokset.....	18
4.1 Tannerin genitaaliasteiden keskimääräiset saavuttamisiät	18
4.2 Tannerin pubeskarvoitusasteiden keskimääräiset saavuttamisiät	20
4.3 Kasvupyrähdysten ajoittuminen murrosiässä.....	23
4.4 Kivesten pituuskasvu murrosiässä.....	25
5 Pohdinta.....	26
Viitteet.....	28

1 Johdanto

Klinefelterin oireyhtymässä (KS) pojalla on yksi tai useampi ylimääräinen X-kromosomi perinteisten X- ja Y-kromosomien lisäksi, kun taas terveellä poikalapsella molempia on yksi. Klassisen Klinefelterin oireyhtymän omaavien poikien karyotyyppi on 47, XXY. Mosaiikkimuotoisessa oireyhtymässä osassa soluista on ylimääräinen X-kromosomi ja osassa normaali määrä sukupuolikromosomeja. Klinefelterin oireyhtymä on poikien yleisin sukupuolikromosomipoikkeavuus (2, 3). Sen prevalenssi on 153 poikaa 100 000:sta (5).

Eurooppalaisen käsityksen mukaan Klinefelterin oireyhtymässä pojan fyysinen kehitys lapsuudessa on normaali, vaikkakin aikuispituus KS-pojilla vaikuttaa olevan keskimäärin 4–10 cm suurempi kontrolleihin verrattuna (5, 6). KS-pojilla esiintyy myös tavanomaista enemmän vaikeuksia ihmissuhteissa sisarustensa ja vertaistensa kanssa sekä lukemisen ja kirjoittamisen oppimisvaikeuksia (6).

Klinefelterin oireyhtymässä murrosiän käynnistymisen ajoittumisesta ei ole täyttä varmuutta. Amerikkalaisen käsityksen mukaan KS-pojilla esiintyy viivästynyttä puberteettia (8), kun taas Eurooppalaisen käsityksen mukaan murrosiän ajoitus on normaali (9, 10, 11).

KS-pojilla esiintyy rintarauhasen liikakasvua, gynekomastiaa, ikätovereitaan enemmän (5, 2). Testosteronihoidosta on ajateltu olevan hyötyä KS-pojille androgeenivajauksesta johtuviin oireisiin, mutta sen hyödyistä ja tarpeellisuudesta murrosiässä ei ole vielä tarpeeksi näyttöä. Tutkimukset viittaavat siihen, ettei KS-pojilla esiinny testosteronivajasta lapsuudessa eikä murrosiässä (5, 11). Sen sijaan puberteetin jälkeen testosteronitasot ovat useilla KS-nuorilla merkittävästi normaalia matalammat (6). Aikuisuudessa Klinefelterin oireyhtymä on yleisin geneettinen syy miehen infertiliteettiin (13).

Ennen puberteettia sekä alkupuberteetissa KS-pojilla androgeenitasot ovat normaaleissa rajoissa (14). Sertolin solujen toiminnan ajatellaan olevan KS-pojilla normaali keskipuberteettiin asti (15). Lutenisoivan hormonin (LH) seerumikonsentraatio nousee murrosiän alkaessa, minkä seurauksena kivekset alkavat tuottaa Leydigin soluista testosteronia. Keskipuberteetista alkaen Sertolin solujen vastaus nouseviin gonadotropiinitasoihin heikkenee Sertolin solujen degeneraation seurauksena 16. Tämän lisäksi siementiehyiden hyalinisaatio ja etenevä fibroosi yhdessä Leydigin solujen hyperplasian kanssa johtaa usein testosteronitasojen laskuun (16, 15). Murrosiän jälkeen esiintyvässä primaarisessa hypogonadismissa sukupuolirauhaset eivät enää vastaa nouseviin gonadotropiinitasoihin.

Tannerin luokitusta käytetään murrosiän etenemisen arviointiin. Luokituksen G1-G5-vaiheet liittyvät sekä kivesten että siittimen kasvuun, ja P1-P5-vaiheet liittyvät karvoituksen lisääntymiseen pojilla. Suomessa murrosikä luokitellaan viivästyneeksi, mikäli poika ei saavuta Tannerin luokituksen G2-astetta 13,5 ikävuoteen mennessä (17, 18). Tannerin luokituksen G2-vaiheessa kivesten iho ohenee sekä kivekset kasvavat. Kivesten pituuden ollessa alle 25 mm yli 13,5 vuoden iässä katsotaan, ettei puberteetti ole käynnistynyt (18). Murrosikä saa viivästyä korkeintaan vuoden, jos jommallakummalla vanhemmalla tai lähisuvussa on esiintynyt viivästynyttä murrosikää.

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, onko murrosikä viivästynyt pojilla, joilla on diagnosoitu klassinen Klinefelterin oireyhtymä (47, XXY). Tutkimuksessa selvitettiin lisäksi KS-poikien murrosiän etenemisen tempo Tannerin luokituksen, pituuskasvun sekä kivesten kasvun suhteen.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Klinefelterin oireyhtymä

2.1.1 Tausta

Erilaisia sukupuolikromosomipoikkeavuuksia tunnetaan useita. Näistä Klinefelterin oireyhtymä on yleisin. Siinä pojalla on yksi tai useampi ylimääräinen X-sukupuolikromosomi XY-kromosomien lisäksi. Ylimääräinen X-kromosomi päättyy sukuoluihin usein epätäydellisen meioosin seurauksena. Muita sukupuolikromosomipoikkeavuuksia ovat miehellä ylimääräinen Y-kromosomi (47, XYY), naisilla ylimääräinen X-kromosomi (47, XXX) tai X-kromosomin puutos, jolloin on kyse Turnerin oireyhtymästä. Turnerin oireyhtymässä naiselta puuttuu joko toinen X-kromosomi kokonaan (45, X0) tai X-kromosomissa on tapahtunut deleetio (46, XX-). Turnerin oireyhtymä on naisten yleisin sukupuolikromosomipoikkeavuus (20).

Klinefelterin oireyhtymän esiintyvyys on 0,1 – 0,2 % miehistä, mikä tekee siitä miesten yleisimmän sukupuolikromosomipoikkeavuuden (4, 20). Klassisen Klinefelterin XXY-karyotyypin lisäksi Klinefelterin oireyhtymästä löytyy mosaiikkimuotoja sekä muotoja, joissa miehellä on useampi ylimääräinen X-kromosomi. Mosaiikkimuotoisessa Klinefelterin oireyhtymässä vain osassa soluista on ylimääräinen X-kromosomi (46, XY/47, XXY). Tämä johtuu sukuolujen jakautumishäiriöstä mitoosissa aikaisessa alkiovaiheessa (13). Kaikista KS-pojista 80 – 90 % ovat kuitenkin muotoa 47, XXY (13).

Erään tutkimuksen mukaan 64 % KS-miehistä on diagnosoimatta johtuen fenotyyppien suuresta kirjosta (22). Osa KS-pojista saadaan diagnosoitua jo lapsuudessa erilaisten oppimisvaikeuksien johdosta (6). Murrosiässä KS-pojilla kiveskoko jää normaalia pienemmäksi, ja pojilla esiintyy ikätovereitaan enemmän gynekomastiaa (7). Silti suurin osa KS-pojista saadaan diagnosoitua vasta aikuisiässä, jolloin Klinefelterin oireyhtymä on yleisin syy miehen infertiliteettiin (12, 15, 21, 22).

2.1.2 Lapsuus

Klinefelterin oireyhtymässä on havaittavissa sille tyypillisiä löydöksiä jo sikiökaudesta alkaen. Sikiöaikana KS-poikien kiveksissä on nähtävissä Leydigin solujen hyperplasiaa (16, 14). Sen sijaan itusolujen määrä on vielä normaali (25). KS-pojilla esiintyy vertaisiaan enemmän piilokiveksisyyttä sekä mikropeniksisyyttä, minkä on ajateltu johtuvan sekä androgeenivajavuudesta että Leydigin solujen hyperplasiasta (26). Jopa yli 10 %:lla KS-pojista esiintyy piilokiveksisyyttä syntyessään (7).

Testosteronihoitoja käytetään pienillä lapsilla ja esimurrosikäisillä pojilla heikosti kehittyneiden miessukupuoliominaisuuksien, erityisesti mikropeniksen hoidossa. Tutkimuksissa testosteronihoitojen on osoitettu auttaneen peniksen kasvussa normaaleihin mittoihin (25, 48, 49).

KS-pojilla on osoitettu olevan pienempi pään ympärysmitta, kuin kontrolleilla, millä on ehdotettu olevan pieni haitallinen vaikutus aivojen koon kasvuun (26, 27). Lapsuusiässä KS-pojilla esiintyy vertaisiaan enemmän puheen kehityksen häiriöitä, oppimisvaikeuksia sekä käyttäytymisvaikeuksia, jotka voivat tulla esiin esim. vaikeuksina ihmissuhteissa sisarusten ja vertaistensa kanssa (6). Erilaisten oppimisvaikeuksien on esitetty johtuvan KS-poikien pienemmästä aivojen koosta terveisiin poikiin verrattuna. KS-pojilla on havaittavissa merkittävää atrofiaa vasemman temporaalilohkon, insulan sekä amygdalan alueella (28, 29, 30). Lisäksi atrofiaa on havaittavissa aivojen oikean parietaalilohkon valkeassa aineessa. Erityisesti insula sekä vasen temporaalilohko on yhdistetty verbaalisiin sekä lukemiseen ja kirjoittamiseen liittyviin kielellisiin taitoihin, joiden atrofian on ehdotettu tukevan oppimisvaikeuksia näillä osa-alueilla (32). Temporaalilohkon korteksin alueella sijaitsee Wernicken kielialue, joka liittyy ihmisellä puheen ymmärtämiseen. Sen atrofia saattaa puolestaan liittyä KS-poikien vaikeuksiin puheen oppimisessa (33). Lisäksi aivojen ventrikkeliin on havaittu olevan laajentuneet KS-pojilla (28, 30). Toisaalta emotionaalisen ja sosiaalisen epäkypsyyden sekä oppimisvaikeuksien syyksi on myös esitetty hypogonadismia yhdessä liiallisen estradiolituotannon kanssa (34).

Lapsuusiän testosteronitasoista KS-pojilla löytyy ristiriitaista tietoa. Aksglaeden et al. mukaan testosteronitasot pysyttelevät normaalin rajoissa KS-pojilla tai ovat jopa keskimääräistä korkeammat (10, 6). Lisäksi hänen mukaan KS-lapsilla on myös korkeammat lutenisoivan hormonin (LH) ja follikkeleita stimuloivan hormonin (FSH) konsentraatiot kuin muilla saman ikäisillä (9). Sen sijaan sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (*Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) ja inhibiini B:n (INHB) konsentraatiot eivät eroa merkitsevästi kontroleista (9). Lahlou et al. raportoi KS-poikien vertaisiaan matalammista testosteronitasoista syntymästä 8 kk ikäiseksi, kun taas Anti-Müller-hormonin konsentraatio (AMH) sekä INHB-konsentraatiot ovat normaalit (35). Lahloun mukaan FSH- ja LH-tasot olivat lisäksi merkittävästi korkeammat kuin kontroleilla syntymästä 3 kk ikäiseksi, mikä tukee Aksglaeden havaintoa (31, 10). Tutkimusten väliset erot prepubertaalisten KS-poikien hormonitasoissa saattavat johtua pienestä otoskoosta (n = 10).

Lapsen ikääntyessä kivesten fibrotisoituminen Klinefelterin oireyhtymässä on huomattavaa (25). Kivesten histologisissa näytteissä on havaittavissa itusolujen ja siementiehyiden degeneraatiota (6, 16, 32). Erään tutkimuksen mukaan 75 %:lla prepubertaalisista pojista on havaittavissa enää hyvin vähäisiä määriä spermatozonioita (0.03 – 0.06 spermatozonio/siementiehyt) (25). Sertolin solujen histologia on kuitenkin normaali (17). Leydigin soluissa voidaan jo KS-lapsilla havaita toiminnan heikkenemistä (16, 14).

2.1.3 Murrosikä

Myös KS-poikien murrosiän ajoituksesta löytyvä tieto on ristiriitaista. Eurooppalaisen käsityksen mukaan murrosiän ajoitus on normaali (9, 10, 11). Sen sijaan Amerikkalaisen käsityksen mukaan KS-pojilla esiintyy viivästynyttä puberteettia (8). Amerikkalaisessa tutkimuksessa viivästynyt puberteetti määriteltiin pojilla seksuaalisen kypsyymisen merkkien puutteena (Tannerin aste G2) 14 ikävuoteen mennessä, joten kivesten pieni koko saattoi johtaa viivästyneen puberteetin diagnoosiin (8).

Murrosiän alussa KS-pojilla kivesten kasvun on esitetty alkavan normaalisti (34, 35). Tosin yksilöllinen vaihtelu kivesten koossa ja kasvussa on suurta. Osalla KS-pojista on pienet kivekset jo ennen murrosikää (41). Keskimurrosiässä kivesten kasvu kuitenkin hidastuu (36). KS-pojilla esiintyy lisäksi ikätovereitaan enemmän gynekomastiaa (30).

Murrosiässä KS-pojilla seerumin testosteronitasot nousevat keskimurrosikäen asti (36). Samalla kuitenkin kivesten itusolujen määrä laskee jyrkästi, siementiehyiden hyalinisaatio alkaa ja kiveksissä on havaittavissa Sertolin solujen degeneraation lisääntymistä sekä Leydigin solujen määrän lisääntymistä (6, 16, 32). Leydigin solut aggregoituvat rykelmiksi kivesten interstitiaalilassa (7). Osalla pojista on havaittavissa satunnaisia itusoluja siementiehyissä sekä jonkin verran spermatogeneesiä, mikä mahdollistaa siittiöiden talteenoton ja myöhemmän *in vitro*-hedelmöittämisen (7). Leydigin solujen vajaatoiminta heijastuu seerumin testosteronitasojen laskuun samalla kun LH-pitoisuudet nousevat (36). Tämä johtaa hypergonadotrooppiseen hypogonadismiin, jossa gonadotropiinitasot pysyvät verrattain korkeina testosteronitasojen ollessa matalat.

2.1.4 Aikuisuus

KS-miehillä testosteronitasot ovat merkitsevästi alhaisemmat ja LH- ja FSH-tasot korkeammat, kuin vertaisillaan (6, 16). Lähes kaikilla aikuisilla KS-potilailla INHB-tasot ovat mittaamattoman alhaiset (7). INHB-tasojen on tutkittu korreloivan positiivisesti miehen spermakonsentraation kanssa (42). Sen sijaan estradiolitasoissa ei ollut merkitsevää eroa (43).

Kiveksien koko KS-miehillä on huomattavasti pienempi, kuin terveillä miehillä (7). Heillä nähdään siementiehyissä suuria alueita Leydigin solujen proliferaatiota sekä erilaistumattomia että erilaistuneita Sertolin soluja (7). Spermatogeneesiä ei juurikaan tapahdu (7). Lisäksi siemennesteen tilavuus on merkitsevästi alentunut, mikä tukee androgeenivajavuutta ja siittiöiden puuttumista tai vähäistä määrää KS-miehillä (44).

Klinefelterin oireyhtymä on yleisin syy miehen infertiliteettiin (13). Kiveksistä voi kuitenkin löytyä joitakin säilyneitä siementiehyitä (17). Siittiöiden löytymisen todennäköisyys KS-miehillä on usein yli 50 % kivesten pienestä koosta ja fibrotisoitumisesta huolimatta (40, 41). Jos spermatogeneesiä tapahtuu siementiehyissä, mutta siittiöitä ei löydy spermasta, on nykyosaamisen valossa mahdollista kerätä siittiöitä talteen joko neulabiopsialla tai kiveksen mikrodissektioleikkauksella (MD-TESE). Tämä onkin tehokkain kivesbiopsia menetelmä (42, 43). Näin KS-mieskin voi koeputkihedelmöityksen avulla tulla isäksi.

Luun mineraalisuus on alentunut KS-miehillä, ja heillä esiintyy normaalia enemmän sekä osteopeniaa että osteoporoosia (7). Erityisesti lantionluun ja reisiluun mineraalitiheys on merkitsevästi alentunut KS-miehillä, jotka eivät ole saaneet testosteronikorvaushoitoja (43).

KS-miehet ovat keskimäärin pidempiä kuin kontrollit johtuen osittain hypogonadismin aiheuttamasta viivästyneestä luiden kypsymisestä (49). Estradioli on suuressa roolissa luiden epifyysien sulkeutumisessa, mikä johtaa pituuskasvun loppumiseen, mutta tarkkaa syytä KS-potilaiden pitkään ruumiinrakenteeseen ei ole tiedossa. Myös useiden geenien on tutkittu vaikuttavan pituuskasvuun (13). KS-miehien BMI on keskimäärin korkeampi, kuin terveiden miehen, ja heillä esiintyy keskimääräistä enemmän ylipainoisuutta (43). Tämä voi olla osasyynä lisääntyneeseen riskiin sairastua 2-typin diabetekseen, dyslipidemiaan sekä metaboliseen oireyhtymään (50).

2.1.5 Hormonitoiminta ja kivesten histologia

KS-pojilla esiintyy jo ennen puberteetin alkua primaariseen hypogonadismiin viittaavia löydöksiä. Follikkeleita stimuloiva hormonin (FSH), lutenisoivan hormonin (LH) sekä estradiolin pitoisuudet ovat ikäisiään korkeammat jo lapsuusiässä (9). Testosteronitasot sen sijaan pysyvät normaalin rajoissa tai ovat jopa normaalin ylärajoissa esimurrosikäisillä KS-pojilla (13, 6). LH:n seerumikonsentraatio nousee murrosiän alkaessa, minkä seurauksena kivekset alkavat tuottaa Leydigin soluista testosteronia (40). Alkupuberteetissa KS-pojilla kivesten kasvu sekä testosteronitasot pysyvät normaalin rajoissa (34, 35, 13).

Murrosiässä tapahtuva kivesten fibroosi, siementiehyiden hyalinisaatio ja Leydigin solujen hyperplasia on seurausta monien geenien normaalista poikkeavasta ilmentymisestä. Lisäksi kivesten lisääntyneeseen apoptoosiin vaikuttaa Leydigin solujen lisääntynyt aktiivisuus yhdessä tulehdusreaktion sekä veri-kivesesteen toiminnan häiriöiden kanssa (17). KS-pojilla osa kiveksiin vaikuttavista geeneistä yliekspressoituu ja osassa ekspressio vähenee ylimääräisestä X-kromosomista johtuen. Geenien toiminta vaikuttaa niin Leydigin ja Sertolin soluihin kuin myös itusoluihin (15, 16). Tiettyjen geenien yliekspressiosta johtuva Sertolin ja Leydigin solujen apoptoosi sekä Sertolin solujen viallinen kypsyminenprosessi johtaa osaltaan kivesten toiminnan romahtamiseen (16). Sertolin solujen vastaus nouseviin gonadotropiinitasoihin heikkenee Sertolin solujen degeneraation seurauksena. Samaan aikaan tapahtuu Leydigin solujen proliferaatiota (16). Lisäksi kivesten lisääntynyt tulehdustila johtaa osaltaan kiveksissä nähtäviin muutoksiin (15, 16).

Kivesten veri-kiveseste rakentuu Sertolin solujen erityyppisiä liitoksista. Tämä mahdollistaa sukusolujen ympäristön tarkan kontrollin sekä kasvun. Veri-kivesesteen epäjärjestys yhdistetään spermatogeneesin häiriöihin sekä kivesten mikroympäristön muutoksiin (16). Klinefelterin oireyhtymässä useiden geenien häiriöt saattavat johtaa myös tätä kautta spermatogeneesin heikkenemiseen ja myöhemmin mahdolliseen lisääntymiskyvyttömyyteen.

Sertolin sekä Leydigin solujen degeneraatio johtaa lähes aina testosteronitasojen laskuun keskipuberteetin jälkeen samalla kun estradiolitasot pysyvät verrattain korkeina (14). Korkeiden estradiolitasojen on esitetty johtuvan aromataasi CYP19-entsyymin yliekspressiosta KS-pojilla (34). Matalien testosteronitasojen ajatellaan johtuvan kivesten toiminnan riittämättömyydestä yhdessä Leydigin solujen koon pienenemisen ja itusolujen sekä Sertolin solujen määrän vähenemisen kanssa, mikä johtaa siementiehyiden hyalinisaatioon (34).

Klinefelterin oireyhtymässä tyypillisen hypergonadotrooppisen hypogonadismin aiheuttaa matalat testosteronitasot, jonka seurauksena aivolisäkkeen tuottamien LH:n ja FSH:n konsentraatiot nousevat johtaen estrogeenitasojen nousuun. (51)

2.1.6 Testosteronikorvaushoito

Hypergonadotrooppinen hypogonadismi on yleinen tila Klinefelterin oireyhtymässä. Siinä kivesten testosteronituotanto ei vastaa nouseviin gonadotropiinitasoihin, jonka seurauksena KS-miehillä on tavanomaista matalammat testosteronitasot. Testosteronikorvaushoidot ovat yleisiä KS-miehillä, joilla esiintyy androgeenivajavuutta. Korvaushoidon primääritavoite on parantaa mieskuntoa, mielialaa, voimaa sekä elämänlaatua (52).

Testosteronivajavuus miehillä altistaa luun mineraalisuuden alenemiselle, joka voi johtaa osteopeniaan tai jopa osteoporoosiin. Testosteronikorvaushoidoilla on osoitettu olevan positiivinen vaikutus luun mineraalitiheyteen (53). Testosteroni vaikuttaa luun rakenteeseen sekä suoraan testosteronireseptorin kautta lisäten osteoblastien aktiivisuutta sekä epäsuorasti aromataasin muuttaessa testosteronia estrogeeniksi, joka ehkäisee puolestaan osteoporoosia (43).

Testosteronikorvaushoitojen on osoitettu vähentävän miehillä viskeraalista rasvakudosta sekä riskiä obesiteettiin (53). Korvaushoidoilla on myös suotuisa vaikutus kokonaiskolesterolin määrään (53). Prostatakomplicaatioiden ja polysytemian vaara on kuitenkin olemassa testosteronikorvaushoidoissa, joten hoitojen seuranta on tärkeää (53).

2.2 Puberteetti

2.2.1 Hormonitoiminta

Puberteetin saa aikaan gonadotroopiineja vapauttavan hormonin (*Gonadotropin-Releasing Hormone*, GnRH) pulssittainen erittyminen hypotalamuksesta aivolisäkkeen porttiverenkiertoon. Se puolestaan stimuloi follikkeleita stimuloivan hormonin (FSH) sekä lutenisoivan hormonin (LH) erittymistä aivolisäkkeen etulohkosta. Ennen puberteetin alkua GnRH:n eritystä jarruttaa useista hormoneista ja kasvutekijöistä koostuva järjestelmä, jonka toiminta toistaiseksi on vielä huonosti tunnettu (54). LH ja FSH puolestaan aktivoivat sukurauhasten hormonitoimintaa.

FSH:n vaikutus kohdistuu kivesten siementiehyiden reunoilla oleviin Sertolin soluihin, jotka muodostavat tiiviillä liitoksilla veri-kiveseseen tarjoten spermatogeneesille oikeanlaisen mikroympäristön (55). Sertolin solut tuottavat kehittyville siittiöille ravinteita ja kasvuun tarvittavia proteiineja sekä erittävät tubulusnestettä. Sertolin solujen jakautuminen loppuu puberteetin aikana, ja niiden kokonaismäärä määrittelee kivesten koon (54).

LH puolestaan vaikuttaa kivesten interstitiaalitallassa oleviin Leydigin soluihin aktivoiden niiden steroidisynteesin. Testosteroni yhdessä dihydrotestosteronin (DHT) kanssa saa murrosiässä aikaan miehen sekundaaristen sukupuoliominaisuuksien kehittymisen, joihin kuuluu mm. siittimen, eturauhasen ja kivespussin kasvu, parran kasvu, kainalokarvoitus, lihasmassan lisääntyminen, kurkunpään kasvu ja äänihuulten paksuuntuminen sekä lipidimuutokset (54).

Kivesten koon kasvu murrosiässä johtuu siementiehyiden halkaisijan ja pituuden kasvusta, jonka puolestaan aiheuttaa Sertolin solujen, spermatogonioiden, spermatosyyttien sekä spermatidien määrän lisääntyminen. FSH stimuloi murrosiässä Sertolin solujen sekä spermatogonioiden lisääntymistä. FSH:n lisäksi tarvitaan LH:ta ja testosteronia spermatogeneesin loppuun saattamiseksi. (55)

Pojilla estrogeenipitoisuudet nousevat selkeästi vasta keskimurrosiän jälkeen, kun aromataasi-aktiivisuus lisääntyy kiveksissä (54). Aromataasientsyymi muuttaa androgeeneja estrogeeniksi. Estrogeenilla on suuri merkitys luuston kypsymisessä ja kasvun säätelyssä (54).

Inhibiinit jarruttavat murrosiässä FSH:n vapautumista aivolisäkkeen etulohkosta, jolloin LH:n pitoisuudet nousevat FSH:ta enemmän (56). Miehillä INHB:n erityis tapahtuu Sertolin ja Leydigin soluista sekä itusoluista (56). Lisäksi Sertolin solut tuottavat anti-Müller-hormonia (AMH), jonka erityis loppuu puberteetissa androgeenierityksen seurauksena (54). Se estää poikasikiöille Müllerin tiehyiden kehittymisen (54).

2.2.2 Viivästynyt puberteetti

Suomessa murrosikä luokitellaan viivästyneeksi, mikäli poika ei saavuta Tannerin luokituksen G2-astetta 13,5 ikävuoteen mennessä. Tannerin luokituksen G2-vaiheessa kivesten iho ohenee sekä kivekset kasvavat. Kivesten pituuden ollessa alle 25 mm yli 13,5 vuoden iässä katsotaan, ettei puberteetti ole käynnistynyt (57). Suomalaisen Käypä hoito -suosituksen mukaan murrosikä saa viivästyä korkeintaan vuoden, jos vähintään toisella vanhemmalla tai lähisuvussa on esiintynyt viivästynyttä murrosiän alkua (17, 18).

Yleisin syy viivästyneeseen puberteettiin on murrosiän ja kasvun synnyttämä viivästyminen (*constitutional delay of growth and puberty*, CDGP), jolloin puhutaan usein peritystä ominaisuudesta (51, 55). Se on taustalla yli 80 %:lla pojista, joilla on diagnosoitu viivästynyt puberteetti (56, 57). Suurimmalla osalla CDGP-henkilöiden ensimmäisen asteen sukulaisista on myös diagnosoitu viivästynyt puberteetti (11).

Loput viivästyneen puberteetin taustasyöt voidaan jakaa kolmeen pääryhmään:

1. toiminnallinen hypogonadotrooppinen hypogonadismi (*functional hypogonadotropic hypogonadismi*, FHH),
2. pysyvä hypogonadotrooppinen hypogonadismi (*permanent hypogonadotropic hypogonadismi*, PHH),
3. hypergonadotrooppinen hypogonadismi (Hyper H) (8).

CDGP:n jälkeen toiseksi yleisin syy viivästyneen puberteetin taustalla kummallakin sukupuolella ajatellaan olevan FHH (60). Tähän ryhmään kuuluvat henkilöt, joilla on jokin sairaus, joka todennäköisimmin on syynä viivästyneeseen kehitykseen, esim. keliakia tai vakava alipaino, pois lukien henkilöt, joilla on osoitettavissa biokemiallisia tai kliinisiä merkkejä pysyvästä endokriinisesta sairaudesta (8). Pojista tähän kategoriaan laskettiin kuuluvan 9 % henkilöistä, joilla oli viivästynyt puberteetti (11).

Kolmanneksi yleisimmäksi syyksi viivästyneen puberteetin taustalla nousee pojilla PHH. Riskiä PHH:in pojilla nostaa Varimon laajassa Viivästynyt murrosikä -aineistossa aiempi piilokiveksisyys sekä hidas kasvunopeus (11). Seitsemän prosenttia miehistä, joilla on diagnosoitu viivästynyt puberteetti, kuuluu tähän ryhmään (11). Kongenitaalinen hypogonadotrooppinen hypogonadismi (CHH) kuului tähän kategoriaan, ja se on tärkein syy viivästyneeseen puberteettiin PHH:n taustalla (11). CHH on geneettinen oireyhtymä, joka johtuu GnRH:n erityksen riittämättömyydestä ja johtaa näin olleen pysyvään hypogonadotrooppiseen hypogonadismiin (60). Siihen liitettiin pojilla erityisesti pieni kivesten koko (< 1 ml) ja matala INHB-arvo (11). Osittaisen CHH:n erottaminen CDGP:stä on toistaiseksi ollut vielä vaikeaa (60).

Hyper H todettiin olevan yleisempää tyttöjen kuin poikien keskuudessa viivästyneen puberteetin syynä. Se diagnosoitiin vain muutamalla prosentilla kaikista pojista (7, 58). Hyper H osoitettiin sukurauhasten toimintahäiriöllä ja korkeilla LH- ja FSH-tasoilla (11). Sedlmeyer et al. Pohjois-Amerikkalaisessa aineistossa Klinefelterin oireyhtymä esiintyi 3 %:lla (5/158) viivästynyt puberteetti -pojista (8), kun taas suomalaisessa Varimo et al. 174 pojan aineistosta ei löytynyt yhtään KS-tapausta (11). Mikäli viivästynyttä puberteettia esiintyisi noin 3 %:lla myös suomalaisilla KS-pojilla, niin Varimo et al. sarjassa olisi vähintään yksi KS-poika 99,5 %:n todennäköisyydellä. Syy Sedlmeyerin ja Varimon tulosten eroon ei ole selvä.

Nuoren viivästynyt puberteetti assosioituu aikuisiällä havaittaviin erilaisiin suurentuneisiin riskeihin. Henkilöt, joilla on viivästynyt puberteetti sekä erityisesti ne, joilla on hidas prepubertaalinen kasvu, eivät välttämättä saavuta tavoitepituuttaan aikuisuudessa (61). Tutkimukset viivästyneen murrosiän vaikutuksesta luun mineraalitiheyteen antavat ristiriitaista tietoa. Joidenkin tutkimusten mukaan viivästynyt puberteetti assosioidaan aikuisiällä alentuneeseen luun mineraalitiheyteen (62), kun taas joidenkin tutkimusten mukaan luun mineraalitiheys on normaali (59, 61, 62). Lisäksi viivästyneellä puberteetilla ajatellaan olevan aikuisiällä yhteys psykososiaaliseen käyttäytymiseen, johon yhdistetään suurentunut masennusriski, ahdistuneisuus sekä käyttäytymishäiriöt (59, 63). Kardiovaskulaaristen sekä metabolisen sairauksien riski kasvaa murrosiän viivästyessä, sen sijaan riski rintasyöpään ja endometriumien syöpään naisilla sekä miehillä kivessyöpään vähenee (61).

3 Aineisto ja menetelmät

Keräsin HUS Lasten ja nuorten toimialalta potilastiedot Klinefelter-diagnoosihauulla (taulukko 1) vuosilta 2004 – 2018. Tällöin potilaiden lukumääräksi tuli 113, joka sisälsi klassisen Klinefelterin XXY-karyotyypin lisäksi mosaiikkimuodot sekä Klinefelterin oireyhtymän muodot, joissa on useampi kuin kaksi X-kromosomia. Vain XXY-karyotyypin omaavat potilaat hyväksyttiin analyysiin (n = 91). Lisäksi poistin potilaat, jotka olivat syntyneet vuonna 1985 tai ennen sitä liian vähäisten murrosiän tietojen saatavuuden takia. Tällöin jäljelle jäi 91 potilasta, joilla oli diagnosoitu klassinen Klinefelterin oireyhtymä.

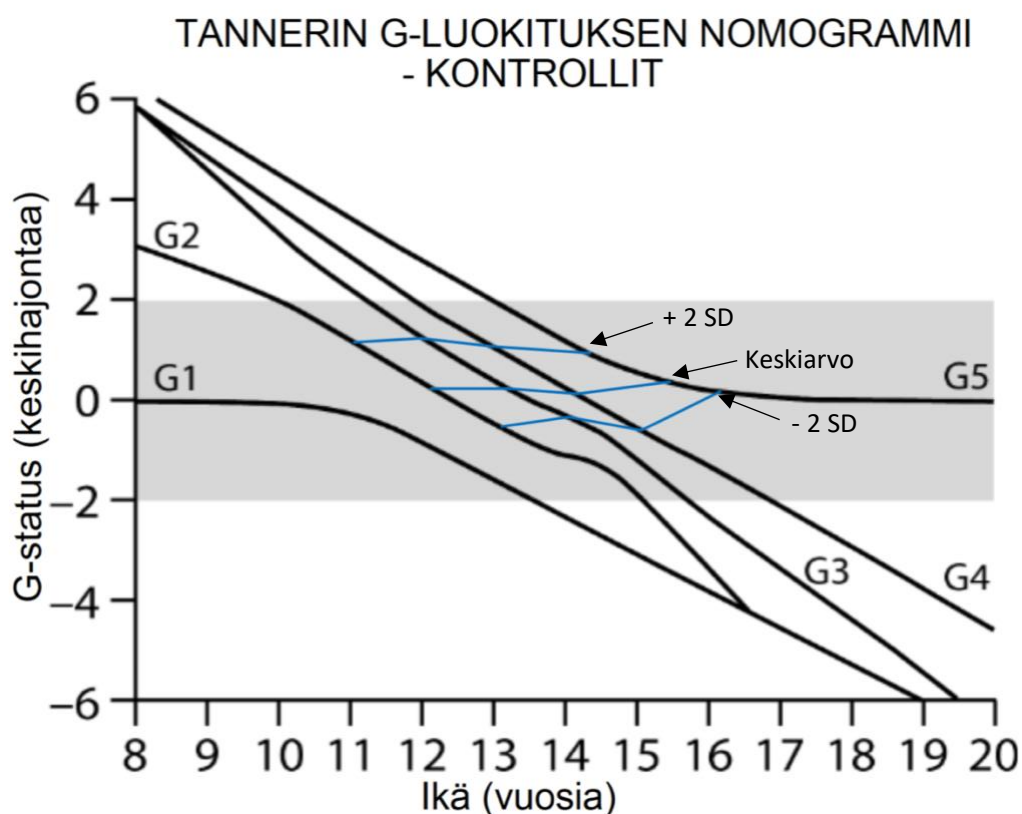
Q98.0	Klinefelterin oireyhtymä, karyotyyppi 47, XXY
Q98.1	Klinefelterin oireyhtymä, mies, jolla enemmän kuin kaksi X-kromosomia ja yksi Y-kromosomi
Q98.4	Määrittämätön Klinefelterin oireyhtymä
Q98.8	Muu sukupuolikromosomin poikkeama miehellä

Taulukko 1: Tutkimuksessa käytetyt diagnoosikoodit

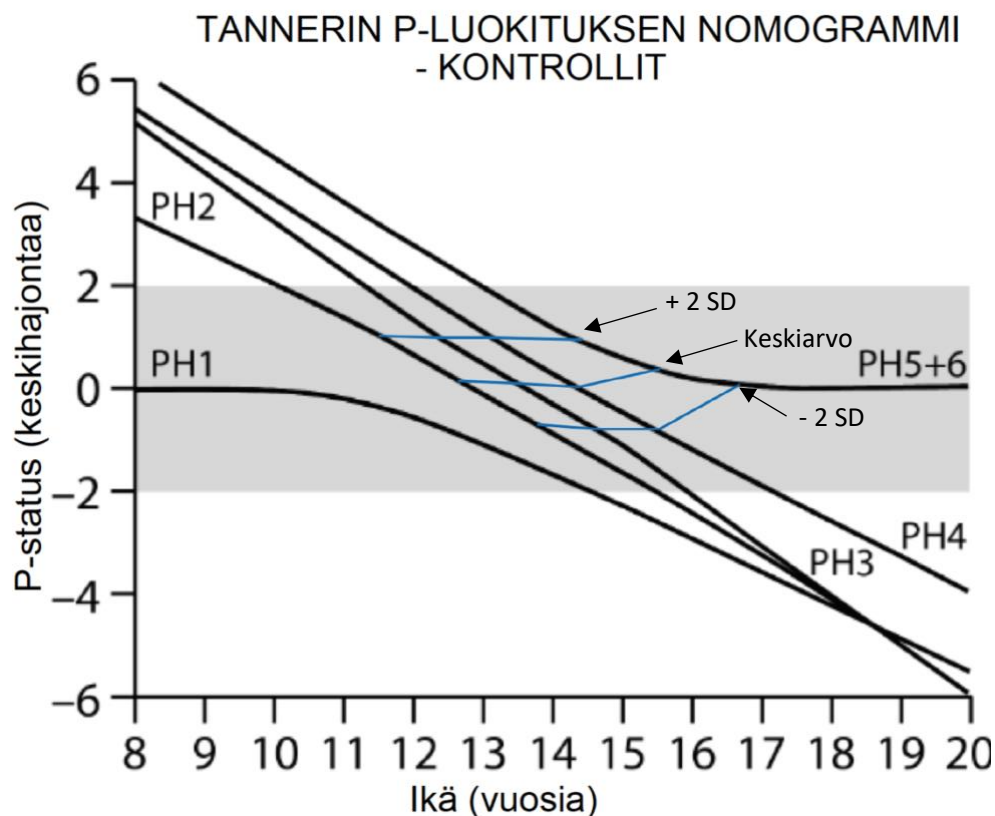
Keräsin potilaista anonymisti tiedot murrosiän ajoittumisesta ja etenemisestä; kivesten koko (n = 39 potilaalta, n = 81 mittaustulosta), Tannerin luokituksen P- ja G-asteet (P-status: n = 62, G-status: n = 46), kasvutiedoista kasvupyrähdysten ajoittuminen sekä huippukasvunopeus (n = 50), vanhempien viivästynyt murrosikästatus, krooniset sairaudet sekä muut tekijät, jotka saattaisivat vaikuttaa pojilla murrosikää viivästäen sekä mitatut hormonipitoisuudet. Analyysiin hyväksyttiin havainnot ennen testosteronikorvaushoitojen aloittamista. Vanhempien viivästynyttä murrosikästatusta ei otettu huomioon analyyseissä.

Hormonipitoisuuksista keräsin testosteroni-, LH-, FSH-, AMH- sekä inhibiini B-mittausarvot sekä päivämäärät. Lisäksi keräsin tiedot tehdyistä testosteronihoidoista sekä mistä iästä lähtien niitä on annettu, ja mikä on ollut aloitusannos.

Vertailuaineistona käytin toisaalta Pekka Ojajärjen väitöskirjaa Suomalaisen lapsen murrosikä (1). Toisaalta asetin havainnot äskettäin julkaistuun tanskalaiseen puberteettinomogrammiin (2). Tämä oli tarpeellista, koska puberteetissa on voinut tapahtua sekulaarista trendiä.



Kuvaaja 1: Ojajärven aineiston (1) suomalaisten kontrollien ($n = 41 - 47$) Tannerin G-asteiden keskiarvot sekä niiden ± 2 keskihajonnat (*standard deviation*, SD) aseteltuna tanskalaiseen puberteettinomogrammiin (2). Harmaa alue edustaa tanskalaisten terveiden poikien G-asteiden vaihtelua (± 2 keskihajontaa).



Kuvaaja 2: Ojajärven aineiston (1) suomalaisten kontrollien ($n = 41 - 47$) Tannerin P-asteiden keskiarvot sekä niiden ± 2 keskihajonnat (SD) aseteltuna tanskalaiseen puberteettinomogrammiin (2). Harmaa alue edustaa tanskalaisten terveiden poikien P-asteiden vaihtelua (± 2 keskihajontaa, SD).

Vertasin KS-poikien keskimääräistä kasvupyrähdyksen ajoittumista, huippukasvunopeutta sekä Tannerin P- ja G-asteiden keskimääräisiä saavuttamisiکیä Ojajärven aineistoon (1). KS-poikien ja terveiden kontrollien Tannerin puberteettiasteiden keskimääräisten saavuttamisiکیen arvoja verrattiin Welch's:n T-testillä; pidin P-arvoa < 0.05 merkitseväenä.

Sijoitin KS-poikien P- ja G-asteiden saavuttamisiکیät lisäksi tanskalaiseen puberteettinomogrammiin (2), jossa saman potilaan arvot on yhdistetty viivalla. Yksittäiset havainnot merkitsin nomogrammiin pisteillä.

Kasvutiedoista pystyin määrittämään kasvupyrähdyksen (*Peak Height Velocity, PHV*) alkamisiän kasvukäyrän perusteella manuaalisesti. Kasvupyrähdys on ajanjakso, jolloin maksimaalisin pituuskasvu tapahtuu murrosiässä. Murrosiän nopeimman kasvun vaiheen alkamisikä oli mahdollista selvittää kasvukäyristä, jossa kasvun nopeus kiihtyy, ylittää sekä + 2 keskihajontaa että normaalikasvun nopeuden. Edelliset selvitettiin Rikken Wit-taulukon arvojen pohjalta (66). Käyristä tarkistin iän, milloin kasvuspurtti oli alkanut ja jatkui kasvupyrähdyksenä. Selvitin kasvupyrähdyksen ajoittumisen manuaalisesti kasvukäyristä suurimman pituuskasvun mukaan. Kirjasin ylös sekä iän että kasvunopeuden (cm/v), jolloin KS-poikien nopeimman kasvun vaihe on alkanut. Lisäksi kirjasin samat tiedot ylös KS-poikien kasvupyrähdyksestä, joka on murrosiän suurimman pituuskasvun aikaa. Kasvutiedoista kirjasin lisäksi ylös kasvumittausten lukumäärän.

Sijoitin KS-poikien kivesten pituusmitat kuvaajaan iän mukaan. Saman potilaan mitat kuvaajassa on yhdistetty viivalla. Jos kivekset olivat mittauksissa eri pituiset, valittiin kuvaajaan suuremman kiveksen mitta.

Kyseessä on retrospektiivinen rekisteritutkimus. Tutkimus kuuluu kasvun ja kehityksen geenit -tutkimukseen (HUS/211/2016) ja sille on eettiseltä toimikunnalta puoltava lausunto (Naisten, lasten ja psykiatrian eettinen toimikunta 170/13/03/03/2015).

4 Tulokset

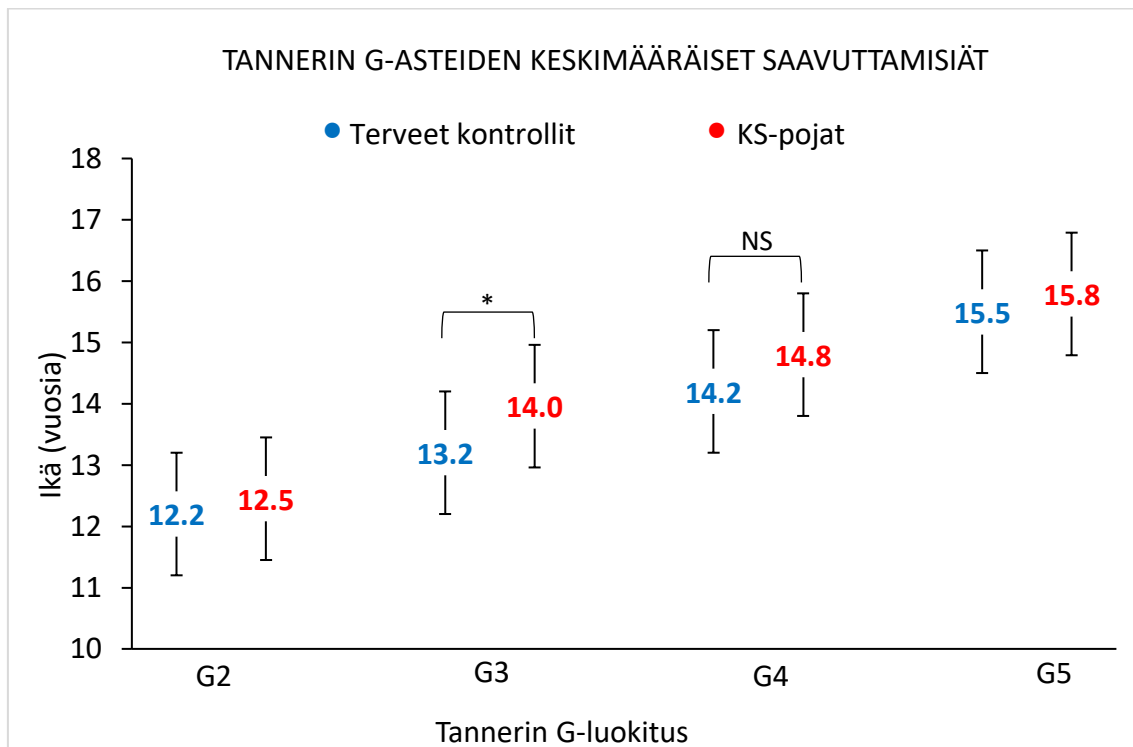
4.1 Tannerin genitaaliasteiden keskimääräiset saavuttamisiät

Taulukossa 2 esitetään KS-poikien sekä kontrollien otoskoko (n) Tannerin G2 – G5-asteissa (taulukko 2). KS-pojilla otoskoko oli 20 ± 1 , kun taas kontrolleilla se vaihteli 41 ja 47:n välillä. G-statushavaintoja oli yhteensä 46:sta eri KS-pojasta.

	G2	G3	G4	G5
n (terveet kontrollit)	47	46	45	41
n (KS-pojat)	19	20	21	20

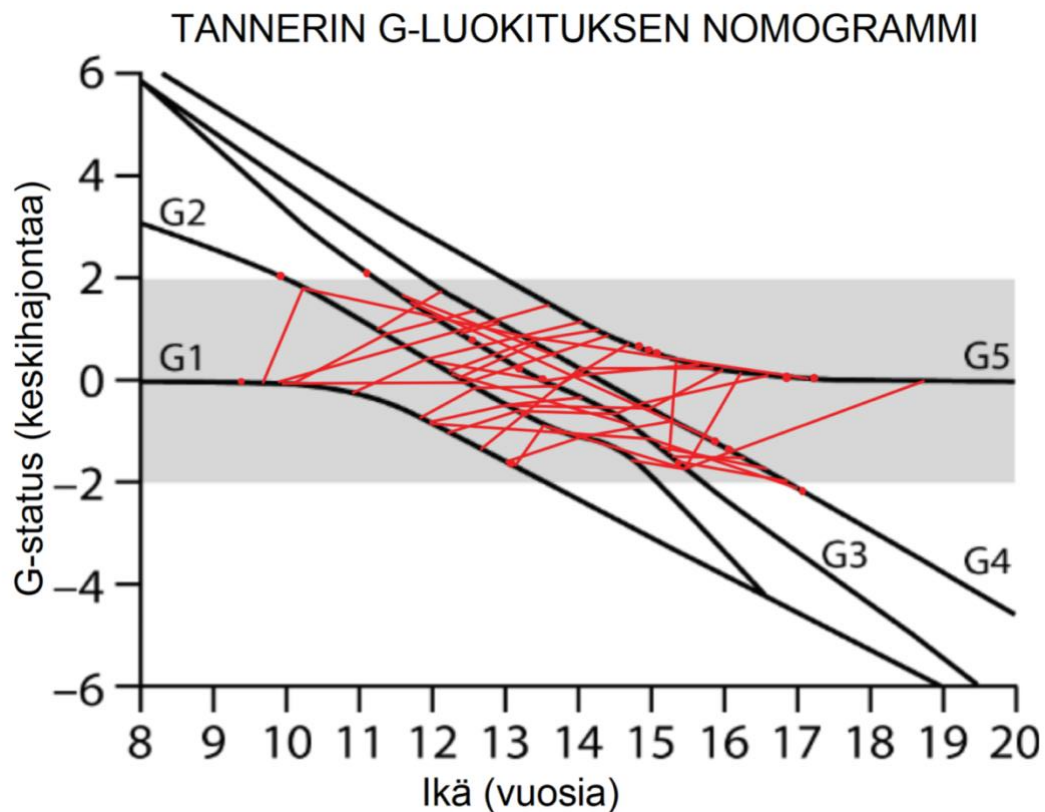
Taulukko 2: KS-poikien ja Ojajärven kontrollien (1) otoskoko (n) Tannerin G-asteiden mukaan.

Klinefelterin oireyhtymässä Tannerin genitaaliasteiden keskimääräiset saavuttamisiät erosivat jonkin verran kontrolleista (kuvaaja 3). Kontrolliaineistona käytin Pekka Ojajärven väitöskirjaa Suomalaisen lapsen murrosikä (1). KS-pojat saavuttivat Tannerin G3-asteen merkitsevästi myöhemmin, kuin terveet kontrollit ($p < 0.05$). Muuten murrosiän Tannerin G-asteiden eteneminen ei eronnut merkitsevästi kontrolleista, vaikka vaikutti siltä, että KS-pojat saavuttivat G-asteet tavanomaista myöhemmin. P-arvot laskettiin Welch's:n T-testillä.



Kuvaaja 3: Tannerin genitaaliasteiden G2 - G5 keskimääräiset saavuttamisiät KS-pojilla sekä terveillä kontrolleilla (1). KS-pojat saavuttivat G3-genitaaliasteen merkitsevästi myöhemmin kuin terveet kontrollit ($p < 0.05$). Muiden G-asteiden saavuttamisi'issä ei ollut merkitseviä eroja (*Non Significant*, NS). *, $p < 0.05$.

Sijoitin jokaisen KS-pojan saadut tulokset eri G-asteiden saavuttamisi'istä tuoreeseen tanskalaiseen puberteettinogrammiin (kuvaaja 4)(2). Kuvaajassa arvot pysyivät normaalin rajoissa (± 2 keskihajontaa), jonka mukaan KS-poikien puberteetti ei olisi viivästynyt. Tannerin genitaaliasteiden saavuttamisi'issä on kuitenkin nähtävissä painottumista keskivertoa myöhäisemmäksi.



Kuvaaja 4: KS-poikien ($n = 46$) Tannerin G-asteet aseteltuna tanskalaiseen puberteettinomogrammiin (2). Kunkin KS-potilaan arvot on yhdistetty viivalla; G1-asteesta nomogrammiin on merkitty viimeinen varmistettu G1-ikä ja muista G-asteista on merkitty niiden saavuttamisiät. Harmaa alue edustaa terveiden poikien G-asteiden vaihtelua (± 2 keskihajontaa), punaiset ympyrät edustavat yksittäisten potilaiden havaintoja.

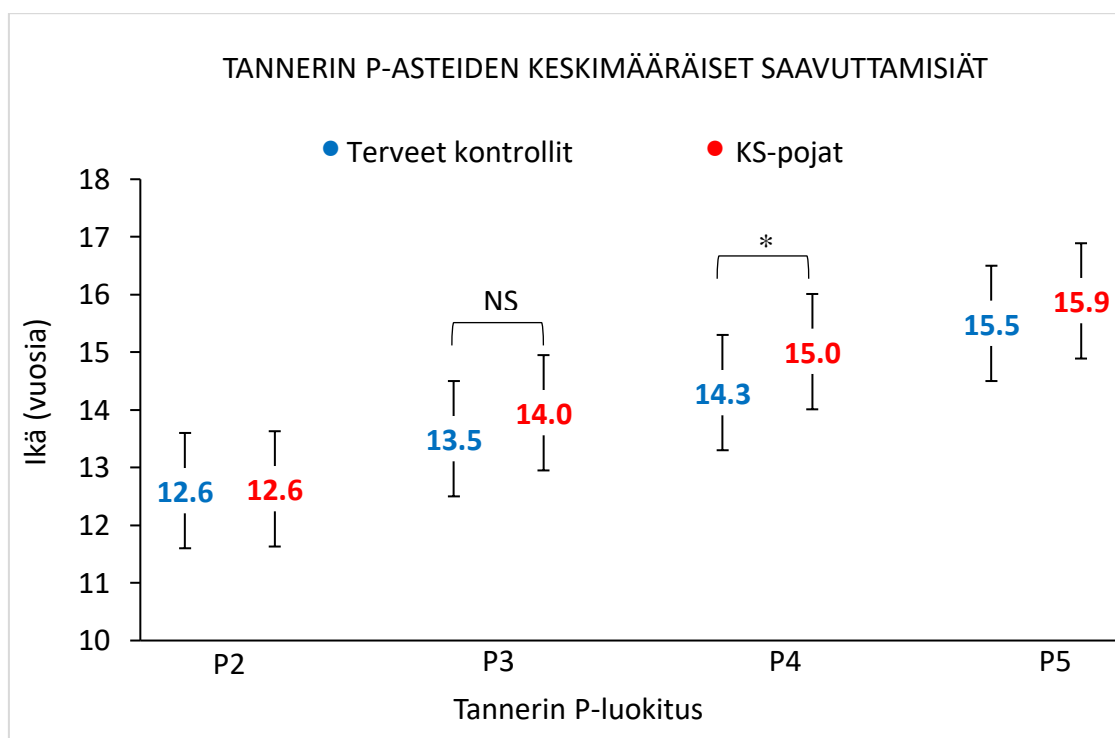
4.2 Tannerin pubeskarvoitusasteiden keskimääräiset saavuttamisiät

KS-poikien otoskoko (n) Tannerin P-asteissa vaihteli 10:n ja 21:n välillä, kun taas kontrolleja oli 41–47 (taulukko 3). P-statushavaintoja oli 62:sta eri KS-pojasta.

	P2	P3	P4	P5
n (terveet kontrollit)	47	45	45	41
n (KS-poijat)	10	18	21	17

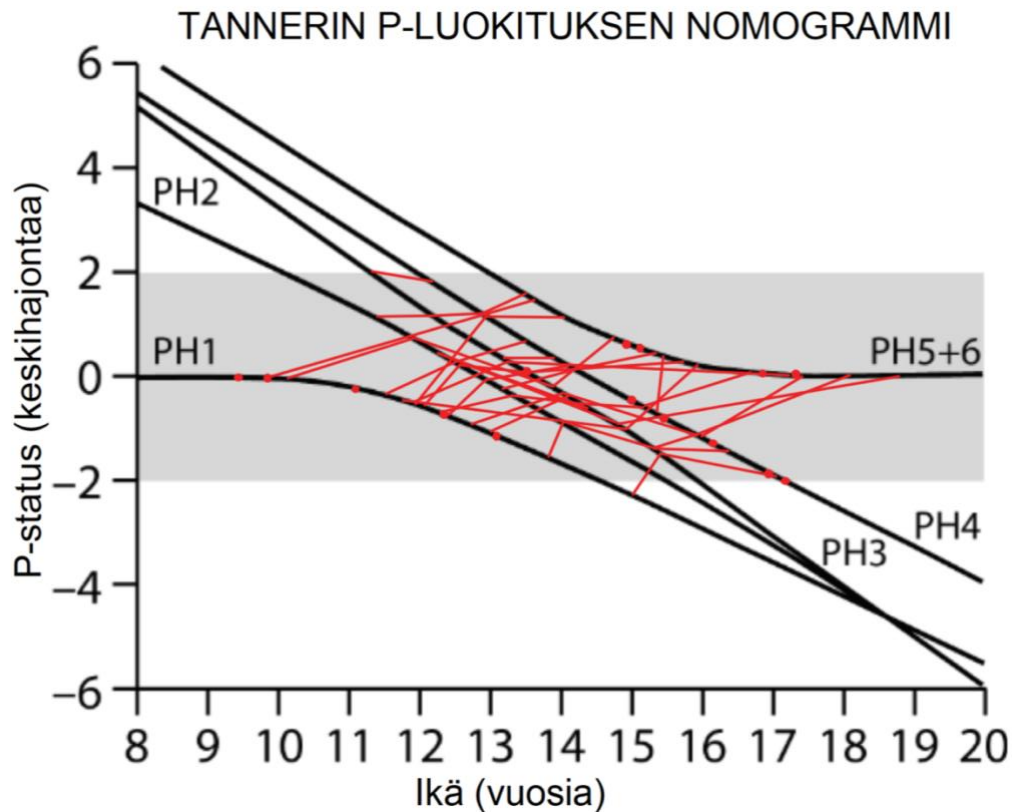
Taulukko 3: KS-poikien ja Ojajärven kontrollien (1) otoskoko (n) Tannerin P-asteiden mukaan.

Vertasin KS-poikien keskimääräisiä Tannerin pubeskarvoitusasteiden saavuttamisiä Ojajärven väitöskirjan aineistoon Suomalaisen lapsen murrosikä (kuvaaja 5)(1). KS-poijat saavuttivat P4-asteen merkitsevästi myöhemmin, kuin kontrollipojat Ojajärven aineistossa ($p < 0.05$). Muut P-asteet KS-poijat saavuttivat normaalin rajoissa. Vaikuttisiltä, että KS-poijat saavuttivat P3- ja P5-asteet keskimääräistä vanhempina.



Kuvaaja 5: Tannerin pubeskarvoitusasteiden P2 - P5 keskimääräiset saavuttamisiät KS-pojoilla sekä Ojajärven terveillä kontrolleilla (1). KS-poijat saavuttivat P4-puberteettiasteen merkitsevästi myöhemmin, kuin kontrollit ($p < 0.05$). Muuten KS-poikien P-asteiden saavuttamisiät eivät poikenneet merkitsevästi normaalista (NS). *, $p < 0.05$.

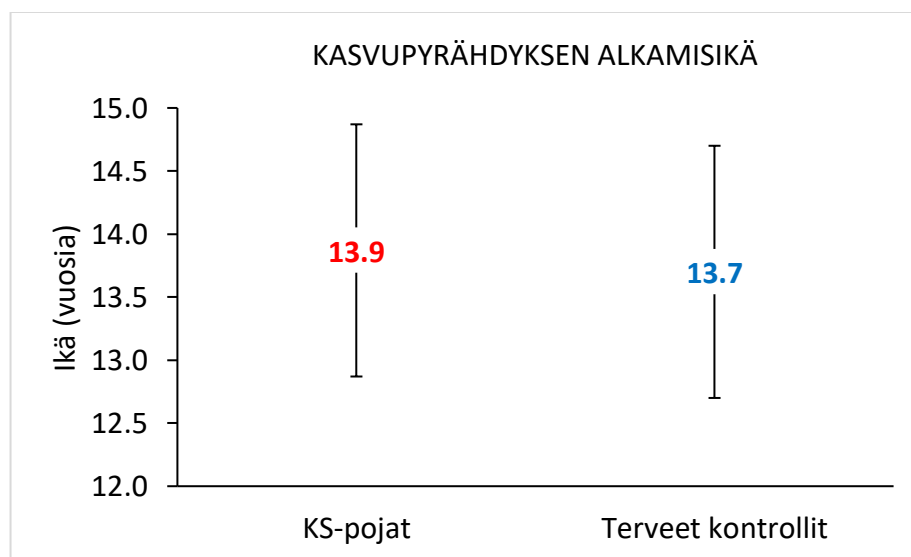
Asetin KS-poikien Tannerin häpykarvoitusasteiden saavuttamisiät myös tanskalaiseen puberteettinomogrammiin (kuvaaja 6)(2). Nomogrammista nähdään Tannerin häpykarvoitusasteiden olevan normaalin rajoissa (± 2 keskihajontaa) harmaalla alueella.



Kuvaaja 6: KS-poikien ($n = 62$) Tannerin P-asteet aseteltuna tanskalaiseen puberteettinomogrammiin (2). Kunkin KS-pojan arvot on yhdistetty viivalla; P-asteesta nomogrammiin on merkitty viimeinen varmistettu P1-ikä, muista P-asteista ensimmäiset varmistetut saavuttamisiät. Harmaa alue edustaa terveiden poikien P-asteiden vaihtelua (± 2 keskihajontaa), punaiset ympyrät edustavat yksittäisten potilaiden havaintoja.

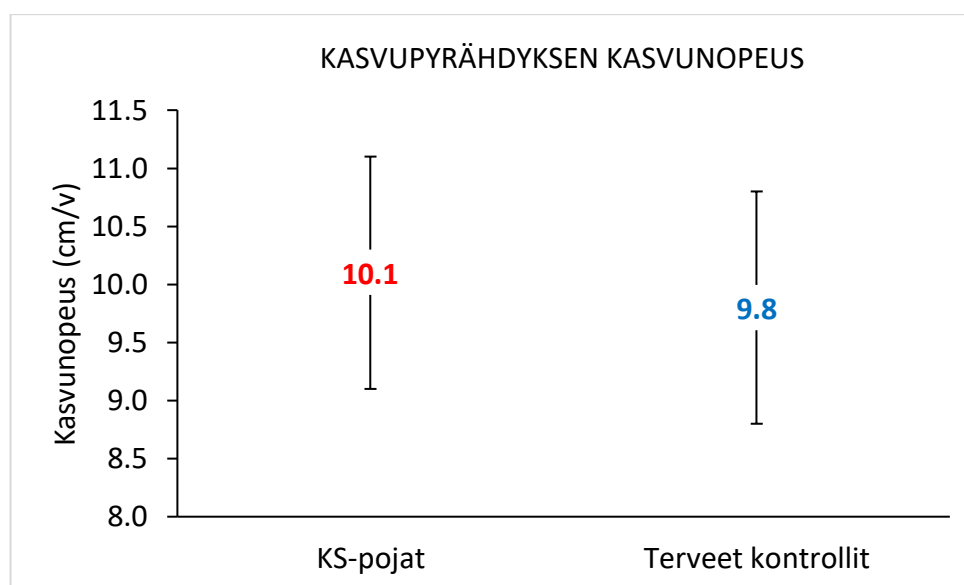
4.3 Kasvupyrähdysen ajoittuminen murrosiässä

Klinefelterin oireyhtymässä poikien kasvu murrosiässä vaikutti olevan normaalia (kuvaaja 7). KS-poikien kasvupyrähdysen (*Peak Height Velocity*, PHV) keskimääräinen alkamisikä oli 13,9 vuotta. Terveet kontrollipojat saavuttivat murrosiän kasvupyrähdysen keskimäärin 13,7 vuotiaina (1). KS-poikien kasvupyrähdysen ajoittuminen vaikuttaa siis normaalilta.



Kuvaaja 7: KS-poikien ($n = 50$) kasvupyrähdysen alkamisikä ei poikennut tilastollisesti Ojajärven terveistä kontrolleista ($n = 42$)(1). Tämä viittaa kasvupyrähdysen ajoittuvan normaalisti KS-pojilla ($p = 0.47$).

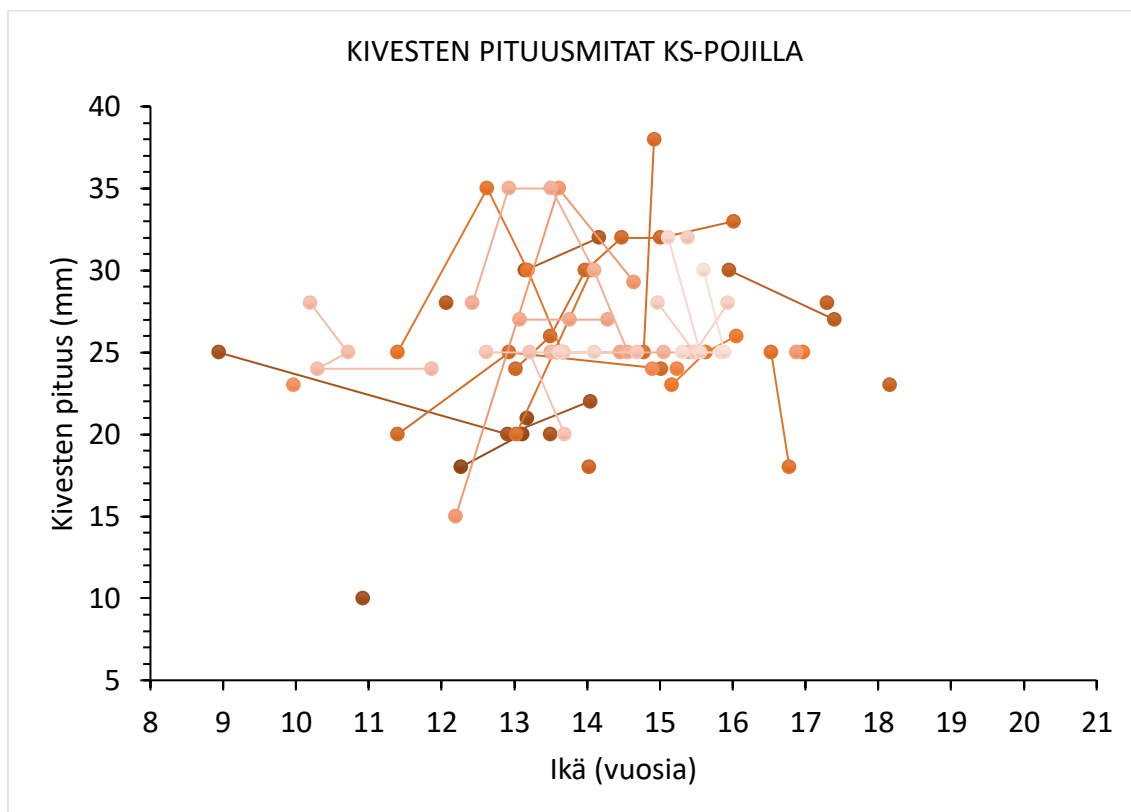
KS-poikien keskimääräinen kasvunopeus kasvupyrähdyksessä vaikutti myös olevan normaali (kuvaaja 8). Heillä suurin keskimääräinen kasvunopeus oli 10,1 cm/v, kun taas terveillä kontrollipojilla kasvunopeus kasvupyrähdyksessä oli keskimäärin 9,8 cm/v (1). Tosin keskimääräisen pituuskäyrän mukaan suurin vuotuinen kasvu 13,7 vuotiaana kontrolleilla on 7,3 cm/v.



Kuvaaja 8: KS-poikien ($n = 50$) kasvupyrähdyksen kasvunopeus (cm/v) ei poikennut merkitsevästi ($p = 0.24$) Ojajärven aineiston terveistä kontrolleista ($n = 42$)(1).

4.4 Kivesten pituuskasvu murrosiässä

Klinefelterin oireyhtymässä kivesten pituusmitta on selvästi normaalia pienempi. Kuvaajassa saman pojan mitat eri ikäisinä on yhdistetty viivalla. Terveillä pojilla kivekset (kuvaaja 9) kasvavat pituudeltaan 40–50 mm mittaisiksi murrosiän aikana. Kivesten pituusmittoja oli tehty 39 KS-pojalta yhteensä 81 kappaletta.



Kuvaaja 9: KS-poikien ($n = 39$) kivesten pituusmitat ($n = 81$) eri ikäisinä. Saman potilaan mitat on yhdistetty kuvaajassa viivalla. Suurin pituusmitta KS-pojilla oli 38 mm 14,9 vuoden iässä.

5 Pohdinta

Tutkimukseni tarkoituksena oli saada lisätietoa KS-poikien murrosiän ajoittumisesta. Tutkimuksen tärkeimmät havainnot olivat, että Klinefelterin oireyhtymässä puberteetin alku ja eteneminen ovat normaalit niin kasvun, kasvunopeuden kuin myös Tannerin P- ja G-puberteettiluokituksen osalta. Tutkimuksesta on jätetty ulkopuolelle havainnot, jotka on tehty KS-pojilla testosteronikorvaushoitojen aloituksen jälkeen, joten sukupuolisteroidihoidot eivät ole vaikuttaneet tuloksiin.

Saadut tulokset tukevat Varimon (11) tulosta sekä Euroopassa vallalla olevaa käsitystä siitä, että KS-poikien puberteetin ajoittuminen on normaalia (9, 10). On epäselvää, miksi tulokset ovat ristiriidassa Pohjois-Amerikkalaisten tutkimusten kanssa (8). Yksi mahdollinen syy voi olla se, että Sedlmeyerin aineistossa (8) vanhempien mahdollista viivästynyttä puberteettikehystä ei ole raportoitu, eikä huomioitu diagnostiikassa kuten Suomessa tehtäisiin. Toinen mahdollinen syy saattaa olla, että KS-poikien pieni kiveskoko Sedlmeyerin aineistossa (8) aiheutti viivästyneen puberteetin diagnoosin. Tätä tulkintaa tukee oma sarjani, jossa oli mukana joitakin poikia, joilla kiveskoko ei murrosiän aikana kasvanut yli 25 mm. Myös ravinnolla on suuri merkitys puberteetin ajoittumiseen (67). On mahdollista, että suomalaisen lapsen ravinto on monipuolisempaa, mikä on syynä puberteetin normaaliin ajoittumiseen. Tähän saattaa vaikuttaa Suomen kouluissa tarjottava ilmainen ja hyvälaatuinen kouluruoka.

Iso aineistokoko kasvutiedoista mahdollisti luotettavan kasvupyrähdyksen ajoittamisen sekä kasvunopeuden määrittämisen. Analyyyseilla pystyttiin selvittämään, että KS-poikien murrosiän kasvu ei poikennut normaalista. Suomessa KS-poikien puberteetin etenemisen seuranta on tiheää, joten tutkimusaineistosta oli mahdollista saada selville poikien Tannerin luokituksen asteet sekä kivesten pituusmitat. Tannerin luokitusten vertailuaineistona käytettiin kahta eri lähdettä (1, 2), joiden pohjalta saadut tulokset olivat samansuuntaiset. Siitä oli mahdollista päätellä, että myös KS-poikien murrosiän eteneminen Tannerin pubeskarvoitus- sekä genitaaliluokituksen saralla on viitearvojen sallimissa rajoissa.

Tulokseni viittaavat siihen, että Leydigin solujen oma testosteronituotanto on riittävää ja mahdollistaa KS-pojilla normaalin murrosiän, vaikkakaan kaikista pojista ei ollut havaintoja G5-asteeseen saakka. Näiden tulosten valossa vaikuttaa siltä, että testosteronikorvaushoitoja ei tarvita KS-pojilla normaalin murrosiän läpikäymiseen, mikä on tärkeä tieto terveydenhuollossa testosteronikorvaushoitoja määrätessä. Testosteronihoitojen aloituksen parasta ajankohtaa voisi tutkia lisää tästä tutkimuksesta saatujen tulosten pohjalta.

Viitteet

1. Ojajärvi P. Suomalaisen lapsen murrosikä. 1982.
2. Lawaetz JG, Hagen CP, Mieritz MG, Blomberg Jensen M, Petersen JH, Juul A. Evaluation of 451 Danish Boys With Delayed Puberty: Diagnostic Use of a New Puberty Nomogram and Effects of Oral Testosterone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr 1;100(4):1376–85.
3. Groth KA, Skakkebak A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Klinefelter Syndrome—A Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan 1;98(1):20–30.
4. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4(4):192–204.
5. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Feb 1;88(2):622–6.
6. Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999 Feb 1;80(2):192 LP – 195.
7. Aksglaede L, Skakkebak NE, Almstrup K, Juul A. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr.* 2011 Jun 1;100(6):793–806.
8. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed Puberty: Analysis of a Large Case Series from an Academic Center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr 1;87(4):1613–20.
9. Aksglaede L, Petersen JH, Main KM, Skakkebak NE, Juul A. High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(3):345–50.
10. Butler G. Klinefelter's syndrome does not cause delayed puberty. *BMJ Br Med J.* 2013 Jan 30;346:f518.
11. Varimo T, Miettinen PJ, Käsäkoski J, Raivio T, Hero M. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Hum Reprod.* 2016 Dec 16;32(1):147–53.

12. Wikström AM, Dunkel L, Wickman S, Norjavaara E, Ankarberg-Lindgren C, Raivio T. Are Adolescent Boys with Klinefelter Syndrome Androgen Deficient? A Longitudinal Study of Finnish 47,XXY Boys. *Pediatr Res.* 2006;59(6):854–9.
13. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004;364(9430):273–83.
14. Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C, Winter JSD. Pituitary-Gonadal Function in Klinefelter Syndrome before and during Puberty. *Pediatr Res.* 1985;19(1):82–6.
15. Bastida MG, Rey RA, Bergadá I, Bedecarrás P, Andreone L, Del Rey G, et al. Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Dec 1;67(6):863–70.
16. D'Aurora M, Ferlin A, Di Nicola M, Garolla A, De Toni L, Franchi S, et al. Deregulation of sertoli and leydig cells function in patients with klinefelter syndrome as evidenced by testis transcriptome analysis. *BMC Genomics.* 2015;16(1):156.
17. Aksglæde L, Wikström AM, Meyts ER-D, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update.* 2005 Sep 19;12(1):39–48.
18. Dunkel L. Viivästynyt murrosiän kehitys. *Duodecim.* 2007;123(2):231–7.
19. Howard SR, Dunkel L. Delayed Puberty—Phenotypic Diversity, Molecular Genetic Mechanisms, and Recent Discoveries. *Endocr Rev.* 2019 Apr 9;40(5):1285–317.
20. Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, Chang S, Stochholm K, Gravholt CH. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):16.
21. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark. *Hum Genet.* 1991;87(1):81–3.
22. ABRAMSKY L, CHAPPLE J. 47,XXY (KLINEFELTER SYNDROME) AND 47,XYY: ESTIMATED RATES OF AND INDICATION FOR POSTNATAL DIAGNOSIS WITH IMPLICATIONS FOR PRENATAL COUNSELLING. *Prenat Diagn.* 1997 Apr 1;17(4):363–8.

23. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. 47,XXY Klinefelter syndrome: Clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2013 Feb 15;163(1):55–63.
24. Anawalt BD. Approach to Male Infertility and Induction of Spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep 1;98(9):3532–42.
25. Van Saen D, Vloeberghs V, Gies I, Mateizel I, Sermon K, De Schepper J, et al. When does germ cell loss and fibrosis occur in patients with Klinefelter syndrome? *Hum Reprod*. 2018 Apr 19;33(6):1009–22.
26. Fennoy I. Testosterone and the child (0–12 years) with Klinefelter syndrome (47XXY): a review. *Acta Paediatr*. 2011 Jun 1;100(6):846–50.
27. Burstein S, Grumbach M, Kaplan S. EARLY DETERMINATION OF ANDROGEN-RESPONSIVENESS IS IMPORTANT IN THE MANAGEMENT OF MICROPHALLUS. *Lancet*. 1979;314(8150):983–6.
28. Ben-Galim E, Hillman RE, Weldon V V. Topically Applied Testosterone and Phallic Growth: Its Effect in Male Children With Hypopituitarism and Microphallus. *JAMA Pediatr*. 1980 Mar 1;134(3):296–8.
29. Ratcliffe SG, Masera N, Pan H, McKie M. HEAD CIRCUMFERENCE AND IQ, OF CHILDREN WITH SEX CHROMOSOME ABNORMALITIES. *Dev Med Child Neurol*. 1994 Jun 1;36(6):533–44.
30. Ratcliffe SG, Bancroft J, Axworthy D, McLaren W. Klinefelter's syndrome in adolescence. *Arch Dis Child*. 1982 Jan;57(1):6–12.
31. Shen D, Liu D, Liu H, Clasen L, Giedd J, Davatzikos C. Automated morphometric study of brain variation in XXY males. *Neuroimage*. 2004;23(2):648–53.
32. Patwardhan AJ, Eliez S, Bender B, Linden MG, Reiss AL. Brain morphology in Klinefelter syndrome. *Neurology*. 2000 Jun 27;54(12):2218 LP – 2223.
33. Itti E, Gaw Gonzalo IT, Pawlikowska-Haddal A, Boone KB, Mlikotic A, Itti L, et al. The Structural Brain Correlates of Cognitive Deficits in Adults with Klinefelter's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr 1;91(4):1423–7.
34. Wosnitzer MS, Paduch DA. Endocrinological issues and hormonal manipulation in children and men with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2013 Feb 15;163(1):16–26.

35. Lahlou N, Fennoy I, Carel J-C, Roger M. Inhibin B and Anti-Müllerian Hormone, But Not Testosterone Levels, Are Normal in Infants with Nonmosaic Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr 1;89(4):1864–8.
36. Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikström S, Tuuri T, Dunkel L. Klinefelter Syndrome in Adolescence: Onset of Puberty Is Associated with Accelerated Germ Cell Depletion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May 1;89(5):2263–70.
37. Pitteloud N. Managing delayed or altered puberty in boys. *BMJ Br Med J.* 2012 Dec 3;345:e7913.
38. Palmert MR, Dunkel L. Delayed Puberty. *N Engl J Med.* 2012 Feb 1;366(5):443–53.
39. Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(2):239–50.
40. Davis SM, Rogol AD, Ross JL. Testis Development and Fertility Potential in Boys with Klinefelter Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015/09/28. 2015 Dec;44(4):843–65.
41. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, Knoblovits P, Costanzo PR, Stewart Usher J, et al. Clinical Presentation of Klinefelter’s Syndrome: Differences According to Age. *Int J Endocrinol.* 2012/01/12. 2012;2012:324835.
42. Kolb BA, Stanczyk FZ, Sokol RZ. Serum inhibin B levels in males with gonadal dysfunction. *Fertil Steril.* 2000;74(2):234–8.
43. Tahani N, Nieddu L, Prossomariti G, Spaziani M, Granato S, Carlomagno F, et al. Long-term effect of testosterone replacement therapy on bone in hypogonadal men with Klinefelter Syndrome. *Endocrine.* 2018;61(2):327–35.
44. Aksglaede L, Jørgensen N, Skakkebak NE, Juul A. Low semen volume in 47 adolescents and adults with 47,XXY Klinefelter or 46,XX male syndrome. *Int J Androl.* 2009 Aug 1;32(4):376–84.
45. Dabaja AA, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian J Androl.* 2012/12/17. 2013 Jan;15(1):35–9.
46. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful Fertility Treatment for Klinefelter’s Syndrome. *J Urol.* 2009;182(3):1108–13.
47. Klami R, Mankonen H, Perheentupa A. Siittiöitä suoraan kiveksestä? *Duodecim.* 2018;134(19):1897–903.

48. Klami R, Mankonen H, Perheentupa A. Successful microdissection testicular sperm extraction for men with non-obstructive azoospermia. *Reprod Biol.* 2018;18(2):137–42.
49. Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, Bojesen A, Hertz JM, Cohen A, et al. Anthropometry in Klinefelter Syndrome - Multifactorial Influences Due to CAG Length, Testosterone Treatment and Possibly Intrauterine Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar 1;100(3):E508–17.
50. Bojesen A, Høst C, Gravholt CH. Klinefelter's syndrome, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: the impact of body composition. *Mol Hum Reprod.* 2010 Mar 15;16(6):396–401.
51. Chang S, Skakkebaek A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome and medical treatment: hypogonadism and beyond. *Hormones.* 2015;14(4):531–48.
52. Tsametis CP, Isidori AM. Testosterone replacement therapy: For whom, when and how? *Metabolism.* 2018;86:69–78.
53. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. *Clin Interv Aging.* 2008;3(1):25–44.
54. Välimäki M, Sane T, Dunkel L. *Endokrinologia. Duodecim.* Helsinki; 2009. 510–657 p.
55. Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Toppari J. Testicular growth and development in puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(3).
56. Makanji Y, Zhu J, Mishra R, Holmquist C, Wong WPS, Schwartz NB, et al. Inhibin at 90: From Discovery to Clinical Application, a Historical Review. *Endocr Rev.* 2014 Oct 1;35(5):747–94.
57. Leo D. Viivästynyt murrosiän kehitys. *Duodecim.* 2007;123(2):231–7.
58. Pozo J, Argente J. Ascertainment and Treatment of Delayed Puberty. *Horm Res Paediatr.* 2003;60(suppl 3(Suppl. 3):35–48.
59. Howard SR. The Genetic Basis of Delayed Puberty [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Endocrinology* . 2019. p. 423.
60. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019 Jan 29;40(2):669–710.
61. Zhu J, Chan Y-M. Adult Consequences of Self-Limited Delayed Puberty. *Pediatrics.* 2017 Jun 1;139(6):e20163177.

62. Kindblom JM, Lorentzon M, Norjavaara E, Hellqvist A, Nilsson S, Mellström D, et al. Pubertal Timing Predicts Previous Fractures and BMD in Young Adult Men: The GOOD Study. *J Bone Miner Res.* 2006 May 1;21(5):790–5.
63. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Perri G, Saggese G. Normal Volumetric Bone Mineral Density and Bone Turnover in Young Men with Histories of Constitutional Delay of Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Dec 1;83(12):4280–3.
64. Albanese A, Stanhope R. Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr.* 1995;126(4):545–50.
65. Graber JA, Seeley JR, Brooks-Gunn J, Lewinsohn PM. Is Pubertal Timing Associated With Psychopathology in Young Adulthood? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(6):718–26.
66. Rikken B, Wit JM. Prepubertal height velocity references over a wide age range. *Arch Dis Child.* 1992 Oct 1;67(10):1277 LP – 1280.
67. Ong KK, Ahmed ML, Dunger DB. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): The European trend. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254–255:8–12.